

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Aivolisäkekasvainten hoito

Lindholm, Paula

2017

---

Lindholm , P , Matikainen , N , Soinio , M , Kivipelto , L , Karppinen , A & Rahi , M 2017 , ' Aivolisäkekasvainten hoito ' , Duodecim , Vuosikerta. 133 , Nro 15 , Sivut 1380-1389 . < <http://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo13839> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/297954>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Paula Lindholm, Niina Matikainen, Minna Soinio, Leena Kivipelto, Atte Karppinen ja Melissa Rahi

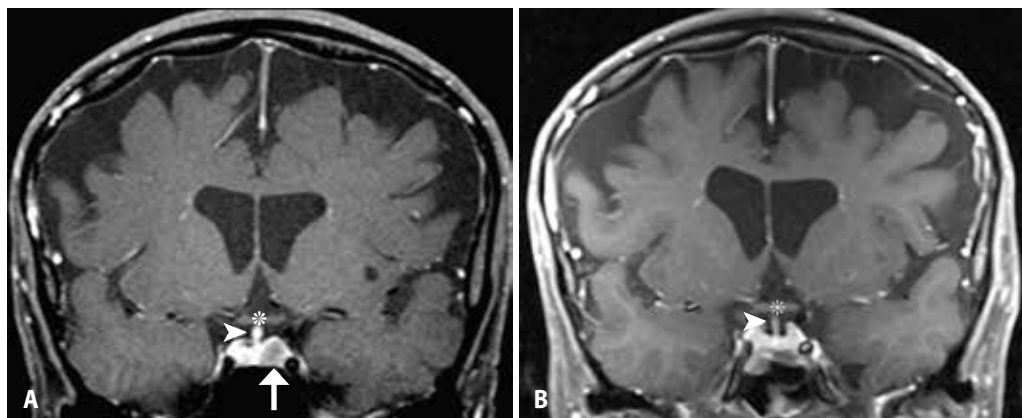
## Aivolisäkekasvainten hoito

Aivolisäkekasvainten hoitopäätökseen (seuranta, leikkaus, lääke- tai sädehoito) vaikuttavat kasvaimen sijainti, painevaikutus näköhermoihin, kasvutaipumus, hormonieritys ja histologia. Prolaktinoomia hoidetaan ensisijaisesti lääkkein, mutta muiden hormonaalisesti aktiivisten aivolisäkeadenoomien sekä toimimattomien makroadenoomien, suurten Rathken taskun kystien ja kraniofaryngioomien ensisijainen hoito on leikkaus. Tarvittaessa leikkaushoitoa täydennetään lääke- ja sädehoidolla. Vajaa-toiminta hoidetaan hormonikorvaushoidolla. Pitkäaikaisseurannassa arvioidaan aivolisäkkeen toimintaa hormonitutkimuksilla, aivolisäkekasvaimen kokoa sellan magneettikuvauksin ja näköhermojen toimintaa neuro-oftalmologisella tutkimuksella.

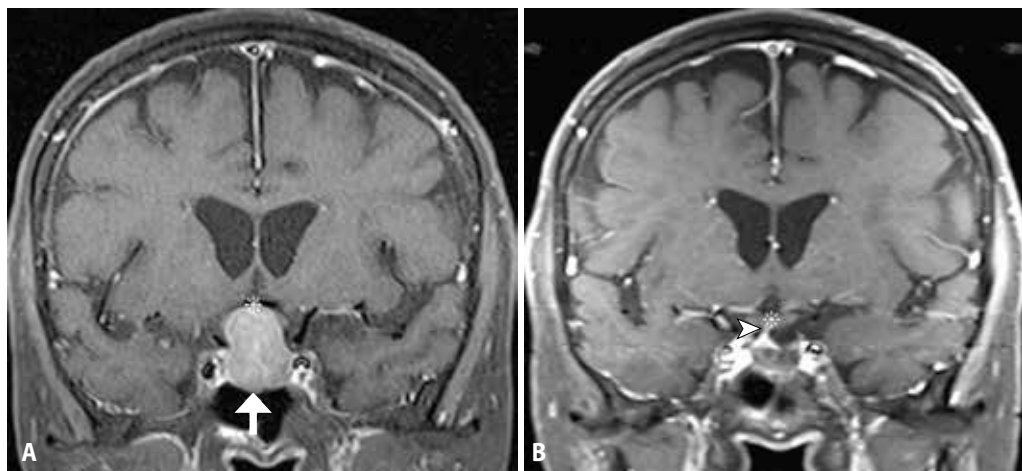
**A**ivolisäke on kallonpohjassa sellassa sijaitseva elin, joka yhdessä hypotalamuksen kanssa säätelee hormonitoimintoja. Vaikka valtaosa aivolisäkekasvaimista on läpimitaltaan alle 1 cm:n kokoisia hyvänlaatuisia mikroadenoomia, tarvitsevat pienetkin hormonaalisesti aktiiviset tai näköhermoa tai muita aivohermoja painavat kasvaimet yleensä hoitoa. Ennen hoitoratkaisua aivolisäkekasvaimen luonteesta pyritään saamaan mahdollisimman tarkka käsitys kliinisen ja radiologisen tilanteen sekä aivolisäkkeen hormonitoiminnan tutkimisella (Metso ym. tässä numerossa). Makroadenoomat ja muista hyvänlaatuisista aivolisäkekasvaimista kraniofaryngioomat vaativat usein leikkaus- ja lääke- tai sädehoidon yhdistämistä. Toisinaan sellan seudussa esiintyy syöpäkasvaimia kuten etäpesäkkeitä, sarkoomia ja kordoomia. Aivolisäkkeen karsinoomat ovat harvinaisia, mutta atyyppiset adenoomat tulisi tunnistaa ajoissa. Kaikkien aivolisäkekasvainten mahdollinen hormonaalinen aktiivisuus tai kasvaimen painevaikutuksen aiheuttama aivolisäkkeen vajaatoiminta tulee aina selvittää ennen mahdollisia toimenpiteitä (Metso ym. tässä numerossa). Vajaatoiminnassa glukokortikoidi- ja kilpirauhashormonikorvaushoito on välttämätöntä aloittaa aina ennen muuta hoitoa.

### Leikkauksaiheet

Prolaktinoomia lukuun ottamatta hormonaalisesti aktiivisten eli toiminnallisten aivolisäkeadenoomien (**KUVA 1**) ensisijainen hoito on kasvaimen mahdollisimman täydellinen kirurginen poisto, jolla pyritään hormonierityksen normalisointiin. Hormonaalisesti inaktiiviset eli toimimattomat aivolisäkeadenoomat ja Rathken taskun kystat hoidetaan kirurgisesti, jos ne ovat kookkaita (yleensä läpimitta yli 15 mm) ja painavat vieressä sijaitsevaa näköhermoristeystä (chiasma opticum), mistä aiheutuu näkökenttäpuutosta ja näön heikkenemistä (**KUVA 2**). Myös kraniofaryngioomien ensisijainen hoito on leikkaus. Tärkeimpänä tavoitteena on näköhermoristeyksen vapauttaminen ja potilaan näköoireiden helpottaminen tai ehkäiseminen. Erityisesti iäkkäitä potilaita hoidettaessa kasvaimen osittainen poisto näköhermoristeyksen vapauttamiseksi on yleensä riittävä, ja hankalasti poistettava kasvaimen osa voidaan jättää jäljelle leikkauskomplikaatioiden välttämiseksi. Sattumalöydöksenä todettua toimimatonta adenoomaa tai Rathken taskun kystaa jätetään usein seuraamaan, ja leikkaushoitoa harkitaan vasta, jos adenooma kasvaa merkittävästi.



**KUVA 1.** A ja B). Kasvuhormonia erittävä mikroadenooma (nuoli ylös) ennen transsfenoidaalista leikkausta ja sen jälkeen. Aivolisäkkeen varsi (nuolenkärki) ja näköhermoristi (tähti).



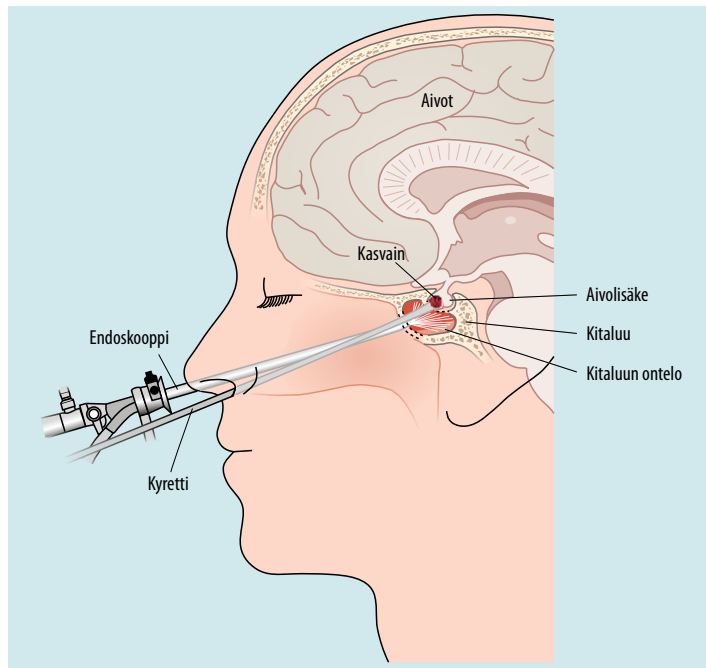
**KUVA 2.** A ja B). Toimimaton makroadenooma (nuoli ylös), joka venyttää näköhermoristin (tähti) lähes näkymättömäksi. Transsfenoidaalisien leikkauksen jälkeen näköhermoristin (tähti) tilanne on palautunut normaaliksi ja aivolisäkkeen varsikin (nuolenkärki) on nyt erotettavissa.

Aivolisäkeadenooman sisäinen verenvuoto voi johtaa apopleksiaan eli äkilliseen aivolisäkkeen vajaatoimintaan sekä näön ja jopa tajunnan heikkenemiseen. Tällöin tarvitaan kiireellistä glukokortikoidihoitoa hypokortisolismia korvaamiseksi ja kasvaimen turvotuksen vähentämiseksi sekä jopa päivystysluonteista leikkaushoitoa näön pelastamiseksi.

### Leikkaustekniikka ja perioperatiivinen hoito

Aivolisäkekasvaimet leikataan niin sanotun transsfenoidaalisien leikkausreitin kautta useimmiten endoskooppisesti. Leikkauksessa vie-

dään endoskooppi sieraimen kautta kallonpohjan kitaonteloon, josta saadaan hyvä näkyvyys sellan alueelle (**KUVA 3**). Avaamalla sellan luinen pohja voidaan kookaskin aivolisäkekasvain poistaa kokonaan. Endoskooppisen tekniikan kehittymisen myötä aivolisäkekasvainten hoito kallon avausleikkauksella (kraniotomia) on jäänyt lähes tarpeettomaksi. Esimerkiksi Hykissä kraniotomiateitse on leikattu viimeisten viiden vuoden aikana vain yksi noin 200 potilaasta (julkaisematon havainto). Muiden sellan alueen kasvainten kuin varsinaisten aivolisäkekasvainten leikkaushoito suunnitellaan tapauskohtaisesti. Valtaosa para- ja suprasellaarisista meningeoomista leikataan kraniotomian kaut-



KUVA 3. Transsfenoidaalinen endoskooppinen leikkaustekniikka.

ta, mutta kraniofaryngioomat ja kordoomat soveltuvat useimmiten transsfenoidaaliseen leikkaukseen.

Vaikka aivolisäkkeen toiminta olisi ollut normaalia ennen leikkausta, se saattaa häiriintyä leikkauksen yhteydessä ohimenevästi tai pidempiaikaisesti. Leikkauksen mahdollisesti aiheuttamaan kortikotropiinin puutteeseen varaudutaan antamalla perioperatiivisesti glukokortikoidikorvaushoitoa, kunnes leikkauksen jälkeinen kortisolineritys on todettu riittäväksi (1,2). Muutaman päivän kuluttua aivolisäkekasvaimen leikkauksesta tarkistetaan plasman kortisolipitoisuus glukokortikoidikorvauksen tarpeen arvioimiseksi ennen kotiutusta. On huomioitava, että korvaushoitona annettu glukokortikoidi voi vaikuttaa tuloksiin.

Antidiureettisen hormonin puutteen aiheuttamaa yleensä ohimenevää diabetes insipidusta esiintyy ensimmäisinä vuorokausina aivolisäkeleikkauksen jälkeen 15–25 %:lla potilaista (1). Myös päinvastainen tila eli ohimenevä antidiureettisen hormonin ylimäärä ja siihen liittyvä hyponatremia on yleinen leikkauksen jälkeen. Tämän vuoksi nestetasapainoa ja elektrolyytti-

arvoja on seurattava noin viikon ajan leikkauksen jälkeen.

Leikkaustulos ja jatkohoidon tarve arvioidaan aivolisäkkeen toimintakokeiden ja magneettikuvauksen sekä näön korjaantumisen perusteella. Pienten paikallisten kasvainten leikkaustulokset ovat parhaat, ja vastaavasti suurten invasiivisten kasvainten kokonaispoisto on hankalaa ja riskialtista (komplikaatiot jäljempänä). Kokeneen aivolisäkekirurgin tekemä leikkaus transsfenoidaalisella tekniikalla yleensä takaa parhaan mahdollisen leikkaustuloksen. Transsfenoidaalisesti leikattujen aivolisäkeadenoomapotilaiden elämänlaatu on kotimaisen poikittaistutkimuksen perusteella lähes normaali (3,4). Näkökenttäpuutos korjaantuu leikkauksen ansiosta yli 80 %:lla potilaista (5).

Toiminnallisten aivolisäkeadenoomien leikkauksen tulokset vaihtelevat eri kasvainryhmien välillä (6,7). Keskimäärin 80 % kasvuhormonia erittävistä mikroadenoomista ja vastaavasti alle 50 % makroadenoomista saadaan hormonaaliseen remissioon. Valtaosalla Cushingin tautia sairastavista potilaista on mikroadenooma, jonka täydellinen poisto onnis-

tuu 65–98 %:lla. Toisinaan Cushing-potilaan mikroadenooma ei näy MK:ssa, mikä aiheuttaa erotusdiagnostisia ja kirurgisia ongelmia ja heikentää hoitutuloksia. Lisätutkimuksena paikallistamisessa voidaan käyttää sinus petrosus -katetrisaation kautta otettuja paikallisia kortikotropiini-määrytyksiä. Toimimattomien aivolisäkeadenoomien kokonaispoisto onnistuu 56–95 %:lla potilaista, ja jäännöskasvain on yleensä pieni ja kasvaa hitaasti (5,8,9). Jäännöskasvainten uusintaleikkaukseen (15 %) tai sädehoitoon (20 %) edetään vain, jos todetaan merkittävää kasvua (4,9,10). Toiminnallisten aivolisäkeadenoomien uusintaleikkaus (6 %) ja sädehoito (8 %) ovat selvästi harvinaisempia (3).

## Aivolisäkeadenoomien lääkehoito

Vaikka **toimimattomien adenoomien** ensisijainen hoitomuoto on leikkaus ja toissijainen sädehoito, voidaan somatostatiini- tai D2-dopamiinireseptoreita solukalvoillaan ilmentävien kasvainten hoitoon lisätä somatostatiinianalogi tai dopamiiniagonisti, kuten kabergoliini, kasvun rajoittamiseksi (**TAULUKKO**) (5,11). Kabergoliini saattaa ainoana hoitomuotona ehkäistä myös toimimattoman adenooman kasvua (12).

**Prolaktinoomaa** hoidetaan aina ensisijaisesti dopamiiniagonistilla (11,13). Kerran tai kahdesti viikossa annettava kabergoliini on pääosin korvannut bromokriptiinin. Kinagolidi on vaihtoehto, jos haittavaikutuksia ilmenee. Hoitovastetta seurataan seerumin prolaktiinimitauksin ja magneettikuvauksin (vertaa **KUVA 4**). Kabergoliinihoidon avulla prolaktiinipitoisuus normalistuu 70–80 %:lla potilaista, prolaktinooma pienenee 80 %:lla ja näkökenttäpuutokset helpottavat 70–90 %:lla potilaista. Kuukautiskierto palautuu 80 %:lle fertiili-ikäisistä naisista, ja hoidon aloituksen yhteydessä aloitetaan myös ehkäisy (11). Miehillä dopamiiniagonistihoido yleensä korjaa hyperprolaktinemiaan liittyvän testosteronivajauksen. Jos prolaktiinipitoisuus pysyy vähintään kahden vuoden dopamiiniagonistihoidon aikana normaalina ja adenooma pienenee merkittävästi tai katoaa, on hoidon asteittainen keventäminen tai lopettaminen mahdollista. Uusiutumiskis-

## Ydinasiat

- ▶ Aivolisäkekasvainten hoidon tavoite on kasvaimen poisto tai kasvun pysäyttäminen sekä näköhermon, näköhermoristin ja aivolisäkkeen toiminnan säilyttäminen.
- ▶ Aivolisäkekasvainten hoidossa seuranta, leikkaus, sädehoito ja lääkehoito tai näiden yhdistelmät valitaan yksilöllisesti.
- ▶ Prolaktinoomia hoidetaan ensisijaisesti lääkkein.
- ▶ Muiden hormonaalisesti aktiivisten tai näköhermoa painavien aivolisäkeadenoomien ja toimimattomien makroadenoomien sekä pahanlaatuisten kasvainten ensisijainen hoito on leikkaus.
- ▶ Tarvittaessa leikkaushoitoa täydennetään lääkehoidolla ja sädehoidolla.

vuoksi prolaktiinipitoisuutta tulee seurata (13). Dopamiiniagonistihoidoon reagoimaton tai raskautta suunnitteleva prolaktinoomapotilas saattaa tarvita leikkaus- tai sädehoitoa.

**Akromegalian** (tai kasvuikäisten jättikäsvun) aiheuttavat aivolisäkekasvaimet ilmentävät solukalvoillaan yleensä sekä somatostatiini- että D2-reseptoreita. Somatostatiinianalogihoito pitkävaikutteisella oktreotidilla tai lanreotidilla on toissijainen hoitomuoto leikkauksen jälkeen, mutta sen käyttö ennen leikkausta kasvaimen pienentämiseksi on vakiintumatonta. Jopa kolmasosa potilaista voi hyötyä D2-reseptoriagonisteista erityisesti, jos kyseessä on lievä insuliininkaltaisen kasvutekijä I:n (IGF-I) pitoisuuden suureneminen (11,14). Hoitoresistentin kasvuhormoniadenooman lääkehoitoon lisätään kasvuhormonireseptorin antagonisti pegvisomantti, jolloin hoidon tehoa seurataan IGF-I-pitoisuuden mittauksella. Pasireotidi on tehokkaampi toisen linjan somatostatiinianalogi, mutta jopa 57 % potilaista saa haittavaikutuksena hyperglykemian (14).

**Cushingin taudin** hoitoon tarvitaan usean lääkkeen yhdistelmää, mikäli parantava leikkaus- tai sädehoito ei ole mahdollinen. Hoitona käytetään pitkävaikutteista oktreotidia tai lan-

**TAULUKKO.** Lääkehoitomahdollisuudet aivolisäkeadenoomien hoidossa.

Adenooman tyyppi	Lääkehoito	Indikaatio	Huomioitavaa
Toimimaton adenooma	Dopamiiniagonisti Somatostatiinianalogi	Täydentämään leikkaus- ja sädehoitoa	Vaste riippuu kasvaimen dopamiini- ja somatostatiini-reseptorien ilmentymisestä
Prolaktinooma	Dopamiiniagonisti	Ensisijainen hoitovaihtoehto, voi parantaa	Pienentää prolaktiinipitoisuutta ja adenoomaa
Kortikotropiini-adenooma	Somatostatiinianalogi (pasireotidi) Dopamiiniagonisti Hyperkortisolismin hoito: esim. metyraponi, ketokonatsoli, mifepristoni	Mikäli parantava leikkaushoito ei ole mahdollista, käytetään eri lääkkeiden ja sädehoidon yhdistelmää	Hoidettava lisäksi hyperkortisolismin ilmentymiä (esim. diabetes, dyslipidemia, osteoporoosi, tukos-taipumus)
Kasvuhormoni-adenooma	Somatostatiinianalogi (pasireotidi) Dopamiiniagonisti Kasvuhormonireseptorin salpaus: pegvisomantti	Mikäli parantava leikkaushoito ei ole mahdollista, käytetään eri lääkkeiden ja sädehoidon yhdistelmää	Tavoitellaan kasvuhormonipitoisuutta < 1 µg/l ja iänmukaista IGF-I-pitoisuutta
Tyreotropiini-adenooma	Somatostatiinianalogi	Toissijainen vaihtoehto leikkaukselle	Vähentää tyreotropiinin eritystä
Atyyppinen adenooma tai pituitaarinen karsinooma	Temotsolomidi Pasireotidi Kokeellisia lääkkeitä (everolimuusi, bevasitumabi)	Lääkehoidon aiheet harkittava yksilöllisesti	Leikkauksen, (kemo)sädehoidon ja lääkeshoidon yhdistelmää harkittava aikaisessa vaiheessa

Dopamiiniagonisteista yleisimmin on käytössä kabergoliini, jonka annos on 0,5–3 mg viikossa. Somatostatiinianalogihoi-doksi annetaan pitkävaikutteista oktreotidia (10–30 mg lihakseen neljän viikon välein) tai lanreotidia (60–120 mg ihon alle neljän viikon välein). Pasireotidi on toisen linjan somatostatiinianalogi, jonka pitkävaikutteista muotoa annetaan 40–60 mg lihakseen neljän viikon välein.

reotidia ja erityistapauksissa pasireotidia ja tar-vittaessa dopamiiniagonistia (15). Hyperkor-tisolismin hoitona käytetään yleisimmin me-tyraponia ja ketokonatsolia, ja joskus tarvitaan jopa bilateraalista adrenalectomiaa (11,15). Glukokortikoidireseptoriantagonisti mifepris-tonia voidaan käyttää, mutta sen annostelu on hankalaa.

## Sädehoito

Stereotaktista sädehoitoa käytetään aivolisäke-kasvaimen liittännäishoitona epätäydellisen leikkauksen jälkeen, hormonaalisesti aktiivisen kasvaimen hoitona lääkeshoidon ja leikkauksen ohella, inoperaabelin uusiutuneen kasvaimen hoitona ja primaarihoitona, jos leikkausta ei voida suorittaa eikä lääkeshoito riitä. Sädehoi-toa käytetään lisähoitona myös kraniofaryn-giooman epätäydellisen resektion jälkeen tai uusiutuman hoidoksi sekä toisinaan menin-geomaleikkauksen jälkeen. Kordoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten hoitona on

leikkauksenjälkeinen sädehoito, ja lääkeshoito suunnitellaan tapauskohtaisesti.

Tavoitteena on saada kasvaimeen riittävä sädeannos mutta säästää ympäröivää normaali-kudosta ja kriittisiä elimiä (muun muassa näköhermoristi, näköhermot, aivorunko). Suomessa stereotaktista sädehoitoa annetaan yliopistosairaaloissa lineaarikiihdyttimellä tai robottivarten kiinnitetyllä lineaarikiihdytti-mellä. Suunnittelukuvauksena tehdään päätuen kanssa aivojen varjoainetehosteinen tietokone-tomografia, johon fuusioidaan kolmiulotteiset magneettikuvat. Kohdealue rajataan aivolisäke-kasvaimen ilman marginaalia.

Aivolisäkekasvainten sädehoito toteutetaan kasvaimen sijainnin, muodon ja koon mukaan kertahoitona, muutamana suurehkona kerta-annoksena kolmesti viikossa (esimerkiksi 5 x 6 Gy) annettuna tai tavanomaisena 45 Gy:n annoksena viitenä päivänä viikossa viiden vii-kon ajan (16). Kasvaimen etäisyys näköher-moon ja näköhermoristiin ratkaisee, voidaan-ko sädehoito toteuttaa kertahoitona (**KUVA 5**).

Hormonaalisesti aktiivisen aivolisäkekasvaimen kertahoitoa suositellaan ensisijaisesti yli 18 Gy:n reuna-annokseen asti (17,18). Toimimattoman kasvaimen kertahoitoa suositellaan vähintään 12 Gy:n reuna-annokseen asti, kun etäisyys kasvaimesta näköhermoristeykseen tai näköhermoon on riittävän pitkä (16,19). Siten näköhermoristin tai näköhermon annos jää alle 8 Gy:ksi. Kraniofaryngiooman leikkauksen jälkeinen sädehoitoannos on 50–54 Gy kuudessa viikossa. Annostelussa otetaan huomioon mahdollinen leikkauksen jälkitila, edeltävät näkökenttäpuutokset tai muut neurologiset oireet ja kudosten toipumiskykyyn tai sädeherkkyyteen vaikuttavat sairaudet (angiopatia) tai lääkitykset (esimerkiksi tetrasykliini ihosairauksien hoidossa).









